

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-167960

(43)Date of publication of application : 23.06.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/19
// C07C 57/03

(21)Application number : 08-331816

(71)Applicant : LES-BELL:KK

(22)Date of filing : 12.12.1996

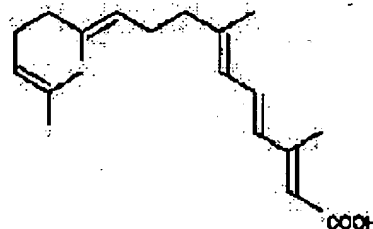
(72)Inventor : MUTO YASUTOSHI
MORIWAKI HISATAKA
NINOMIYA MITSUO
ADACHI TEIJI
SAITO AKIKO
TAKASAKI TAKESHI
TANAKA TAKUJI
TSURUMI SUKETAKA
OKUNO MASATAKA
TOMITA EIICHI
NAKAMURA TOSHIYUKI
KOJIMA TAKAO

(54) HEPATOCYTE CANCER RECURRENCE INHIBITOR

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a hepatocyte cancer recurrence inhibitor that can effectively inhibit recurrence of hepatocyte cancer (occurrence of secondary hepatocyte cancer) with high safety.

SOLUTION: This hepatocyte cancer recurrence inhibitor contains mainly 3,7,11,15-tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaenoic acid and its salts expressed by the formula.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 21.01.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 14.08.2001

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-167960

(43) 公開日 平成10年(1998) 6月23日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 31/19

ADU

A 6 1 K 31/19

ADU

// C 0 7 C 57/03

C 0 7 C 57/03

審査請求 未請求 請求項の数1 OL (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平8-331816

(22) 出願日 平成8年(1996)12月12日

特許法第30条第1項適用申請有り 1996年6月13日 発行の「The New England Journal of Medicine VOLUME 334」に発表

(71) 出願人 597087826

有限会社レーベル

東京都千代田区富士見2-3-8

(72) 発明者 武藤 泰敏

岐阜県岐阜市長良3459-91

(72) 発明者 森脇 久隆

岐阜県岐阜市可町40 岐阜大学付属病院第一内科内

(72) 発明者 二ノ宮 三生

岐阜県山県郡高富町1187-3 岐北総合病院 院内

(74) 代理人 弁理士 渡辺 喜平 (外1名)

最終頁に続く

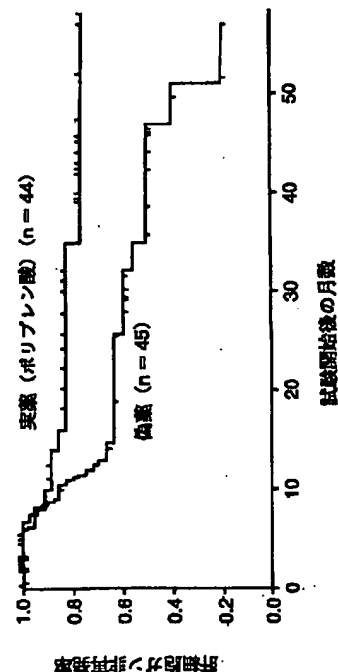
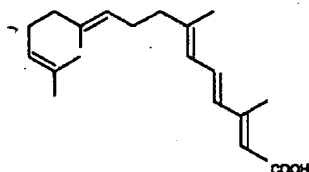
(54) 【発明の名称】 肝細胞ガン再発抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 肝細胞ガンの再発（二次肝細胞ガンの発生）を有効に抑制しうるとともに安全性の高い肝細胞ガン再発抑制剤を提供する。

【解決手段】 下記式で表わされる3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸およびその塩を主成分として含有する肝細胞ガン再発抑制剤。

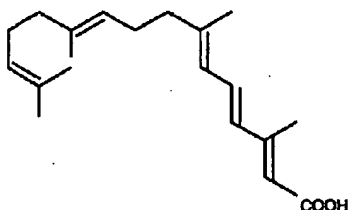
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式で表わされる3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸およびその塩を主成分として含有する肝細胞ガン再発抑制剤。

【化1】



【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は肝細胞ガン再発抑制剤に関する。さらに詳しくは、特定の非環式レチノイド（ポリブレン酸）を主成分として含有する肝細胞ガンの再発を有効に抑制するとともに安全性に優れた肝細胞ガン再発抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 肝細胞ガンの病原としては、肝炎ウイルス（B型およびC型）があり、この肝炎患者の90%が、肝硬変から肝細胞ガンに移行するといわれている。いわゆるB型肝炎の場合は最近ワクチンが開発されたがC型肝炎の場合は未だワクチンの開発はなされておらず、またインターフェロン製剤による治療も完治成績は30%以下であり、肝細胞ガンの発生には決め手となる対策がなく、憂うべき状況にある。このような肝細胞ガンの患者の治療としては、従来外科的切除や経皮的エタノール局注療法が行われてきたが、肝細胞ガンの再発（二次肝細胞ガンの発生）の頻度が高いのが現状である。これは、肝細胞ガンが、他の臓器のガンと異なり、多中心性発ガン（multi centric carcinogenesis）、すなわち前ガン病変（ガン好発病変）であるガン発生母地（field cancerization）が広範囲に形成され、従来の外科的切除や、エタノール局注療法では肝細胞ガンの再発（二次肝細胞ガンの発生）を有効に抑制することができなかったためである。また、種々の化学療法や、放射線治療は、強い副作用を必然的に伴うため、安全性の面で問題があった。

【0003】

【本発明が解決しようとする課題】 本発明は、上述の問題に鑑みなされたものであり、肝細胞ガンの再発（二次肝細胞ガンの発生）を有効に抑制しうるとともに安全性の高い肝細胞ガン再発抑制剤を提供することを目的とする。

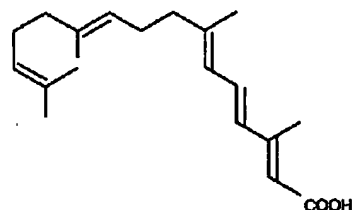
【0004】

【課題を解決するための手段】 上記目的を達成するた

め、本発明によれば下記式で表わされる3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸およびその塩を主成分として含有する肝細胞ガン再発抑制剤が提供される。

【0005】

【化1】



【0006】

【発明の実施の形態】 以下、本発明の実施形態を具体的に説明する。下記に示す、本発明の主成分を形成する非環式レチノイド（ポリブレン酸）である3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸は、白色～淡黄色の結晶性粉末で、無臭であり、肝細胞ガンの再発（二次肝細胞ガンの発生）を抑制する作用を有し、また毒性も低い化合物である。その塩としては、特に制限はない。

【0007】 以下、本発明の肝細胞ガン再発抑制剤の薬理試験、毒性試験およびそれらの試験結果を示す。

1. 薬理試験

(1) 試験方法

下記内容の二重盲検種比較試験を行った。肝細胞ガンで外科的切除又はエタノール局注療法を施した患者89人に対し、44人に本発明の実薬（カプセルに封入）を、また他の45人に偽薬（ピーナッツオイルのみカプセルに封入）を1人につき1日あたり600mgづつ1年間経口投与した。すなわち、実薬は本発明の抑制剤150mg含有するカプセルを1人につき1日に2回、それぞれ2カプセルづつ1年間経口投与した。なお、本試験における実薬の1人につき1日あたりの投与量は600mgであるが、被験者の体重（60kgとする）1kgあたりでは10mg/kgに相当する。この投与量は、1～100mg/kgが好ましいが、このように少ない投与量にもかかわらず、本発明の抑制剤は極めて顕著な効果を発揮するので、安全性の面でも好ましい。なお、被験者は、表1に示すように背景に有意差はなく、割付けも満足すべきものであった（well randomized）。すなわち、年齢、性別、肝臓病の原因および活動度、初期の肝ガンの数と大きさ、および初期治療のタイプに有意差はない。

【0008】

【表1】

試験開始時点での患者うちわけと臨床的特徴

特徴	実薬（ポリブレン酸） 投与群 (N=44)	偽薬 群 (N=45)
性別（男／女）	32／12	36／9
年齢（年）	62±8	60±8
肝癌の原因（患者数）		
B型肝炎ウイルス	5	7
C型肝炎ウイルス	32	35
その他（アルコール性も含む）	7	3
肝癌処置		
無	1.5±0.5	1.4±0.5
最大径（cm）	2.9±0.5	3.0±1.3
肝癌処置方法 （患者数）		
外科的切除	33	36
エタノール局注	11	9
臨床的進行段階 （患者数）		
I	28	33
II	14	9
III	2	3
血漿アラニンアミノ転位酵素 （IU/l）	65±21	68±23
血漿アルファフェトプロテイン値 （AFP）（ng/ml）	38±22	37±21
血漿レチノール（μg/ml）値	8.9±1.1	8.7±1.3

（±＝平均±SD）

【0009】（2）試験結果

超音波診断又はCT診断で、径7mm以上の肝細胞ガンが発見された場合を肝細胞ガンの再発として、試験結果（実薬の効果）の判定を行った。この場合、肝臓を8つの領域に分けて診断した。ガン再発（治療失敗）率を表2に示す。ポリブレン酸による治療は、新規肝細胞ガンの発生または再発を画期的に減少させた。38カ月（中央値）のフォローアップの後、実薬投与者の12人（27%）の患者は新規にまたは再発し、偽薬服用者は22人（49%）であった（ $P=0.04$ ）。最も大きな相違は、二次肝細胞ガン（second primary tumor）の発生者は、偽薬服用者の場合20人（44%）であるのに対し、実薬服用者の場合は7人（16%）であり、（ログランクテスト（log-r

ank test）による有意水準 $P=0.004$ ）、顕著な抑制効果が認められた。この場合、二次肝細胞ガンが発見された27人、すなわち27個の二次肝細胞ガンは最初に発症した場所とは全く異った場所にあり、組織学的検査によれば高分化型肝細胞ガンであった。多変量解析（Cox proportional hazard analysis）したところ薬剤の使用だけが独立因子として寄与し、二次肝細胞ガンの発生を減少させることがわかった。この場合、補正した相対危険度は0.31、また95%信頼区間は、0.12～0.78で、二次肝細胞ガンの発生を約1/3に減少することができたことがわかった。

【0010】

【表2】

ガン再発

ガン再発の型	ポリブレン酸群 (N=44)	偽薬群 (N=45)	P（値）*
患者数（%）			
疾病再発	5（11）	2（4）	0.23

	5	6
早期 (6 カ月以内)	5 (11)	2 (4) 0.23
晩期 (6 カ月以降)	0	0
遠隔転移	0	0
二次癌	7 (16)	20 (44) 0.004
計	12 (27)	22 (49) 0.04

*=カイ二乗検定試験 (ただし Yates 修正なし)

【0011】3. 毒性試験

89人の患者各人は、試験期間中および毒性の試験期間中少なくとも1個のポリブレン酸 (PA) を含有するカプセル (実薬)、又は偽薬を服薬した。そのうちPAを投与された、初日に1人の患者は、頭痛に襲われ、投薬を中止した。偽薬服用者で、1人の患者は、重篤な皮膚の発疹、1人の患者は中程度の悪心を生じ、これらも投与中止を余儀なくされた。レチノイドにみられる典型的な毒性である、皮膚乾燥感、口唇炎、結膜炎等はいずれの服用者においても観察されなかった。また、このことは、臨床検査についても同様で、服薬と関連があると思われるものは観察されなかった。また、実薬および偽薬のいずれの服用者も高トリグリセリド血症は誘発されなかった。実薬が投与された44人の患者のうち5人 (11%) は、試験の全コースを終了することができなかった。理由としては、上述した頭痛によるものが1例と、4人が服薬しなかったためである。途中で服薬中止した5人を除く、39人の患者の、平均血漿PA値は、投与1年経過後に $44.9 \pm 13.9 \text{ ng/ml}$ になった。偽薬服用者の45人中6人の投与を中止したがその理由としては毒性によるものが2人および服薬しなかったことによるものが4人であった。このように本発明の

肝細胞ガン再発抑制剤は、極めて毒性の低いものであり、1年間という長期間の継続的投与が可能であることからみても、この種のガン再発抑制剤としては、画期的な安全性を有していることがわかる。

【0012】4. 製造方法

本発明の肝細胞ガン再発抑制剤の製造方法としては、特に制限はなく、たとえば特公平1-31484号公報に記載された方法を用いることができる。また、製薬方法についても特に制限はなく、通常のカプセルや錠剤の製造方法を用いることができる。

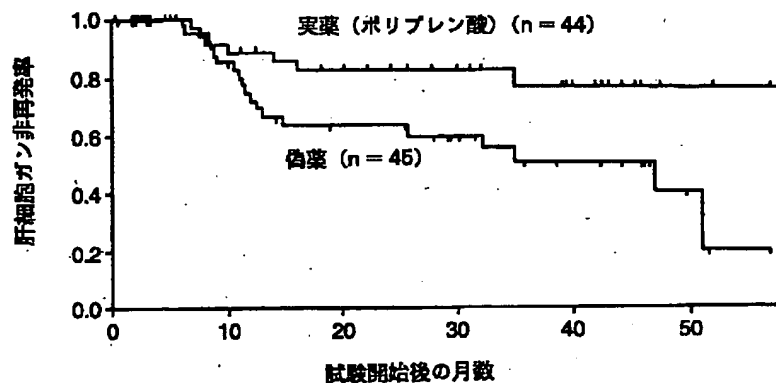
【0013】

【発明の効果】以上説明したように本発明によって、肝細胞ガンの再発 (二次肝細胞ガンの発生) を有効に抑制しうるとともに安全性の高い肝細胞ガン再発抑制剤を提供することができる。換言すれば、本発明の肝細胞ガン再発抑制剤は、いわば前ガン細胞の芽そのものをつみとり、服用後も4年以上の長期にわたり、再発抑制の効果を発揮することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】肝細胞ガンの再発 (二次肝細胞ガンの発生) をしない患者の割合 (肝細胞ガン非再発率) を試験開始後の月数の変化で示した説明図である。

【図1】



フロントページの続き

- (72)発明者 足立 定司
岐阜県高山市天満町3-11 高山赤十字病
院内
- (72)発明者 斎藤 明子
東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科
大学病院内
- (72)発明者 高崎 健
東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科
大学病院内
- (72)発明者 田中 卓二
岐阜県岐阜市司町40 岐阜大学医学部第一
病理内

- (72)発明者 鶴見 介登
岐阜県岐阜市司町40 岐阜大学医学部薬理
学内
- (72)発明者 奥野 正隆
岐阜県岐阜市司町40 岐阜大学医学部第一
内科内
- (72)発明者 富田 栄一
岐阜県岐阜市鹿島町7-1 岐阜市民病院
内
- (72)発明者 中村 俊之
岐阜県岐阜市岩倉町3-36 岐阜赤十字病
院内
- (72)発明者 小島 孝雄
岐阜県岐阜市橋本町3-23 朝日大学付属
村上記念病院消化器内科内